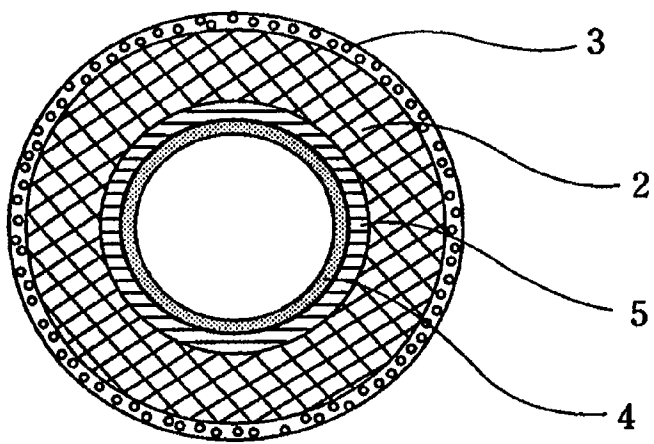


<p>(51) 国際特許分類6 A61F 2/06, A61L 27/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO98/24385</b></p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月11日(11.06.98)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04387</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月2日(02.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/326620 1996年12月6日(06.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)(JP/JP) 〒611 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> </td> <td style="width: 55%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04387</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月2日(02.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/326620 1996年12月6日(06.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)(JP/JP) 〒611 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04387</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月2日(02.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/326620 1996年12月6日(06.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)(JP/JP) 〒611 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54) Title: <b>ARTIFICIAL BLOOD VESSEL</b></p> <p>(54) 発明の名称 人工血管</p> <p>(57) Abstract An artificial blood vessel comprising a tube made of a supporting skeletal material and a collagen layer of ultrafine fibers provided at least outside the tube, and a process for preparing the same. This vessel is advantageous in that the material therefor is easily available, that the application to a living body causes no significant rejection, that a suture may be held after implantation for a long period of time, and that, after a given period of time, it can be entirely or partially absorbed into the living body and decomposed.</p>				
				

(57) 要約

本発明は、支持用骨格材料からなるチューブの少なくとも外側に、超微細線維からなるコラーゲン層が形成されている人工血管及びその製造方法を提供する。この人工血管は、材料が入手しやすく、生体へ適用した場合に拒絶反応が少なく、移植後も長期にわたって縫合を保持でき、一定期間の後には全体又は一部が生体に吸収分解されるという利点を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
BM	バハマ	ID	インドネシア	MW	モザンビーク	US	米国
BN	ブラジル	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BO	ボリビア	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ベトナム
BR	ブラジル	IS	アイスランド	NL	オランダ	VO	ヴォルゴグラード
BS	バハマ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラヴィア
BT	ブータン	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
BV	バレンツ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CA	カナダ	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CC	中央アフリカ共和国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CD	コンゴ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CE	コートジボワール	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
CF	中央アフリカ共和国	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
CG	コンゴ	LK	スリランカ	SI	スロベニア		
CH	スイス	LR	リベリア	SK	スロバキア		
CI	コートジボワール	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		
CM	カメルーン						
CN	中国						
CU	キューバ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						
EE	エストニア						
ES	スペイン						

## 明 細 書

## 人工血管

## 技術分野

- 5           本発明は、ヒト医療領域及び獣医医療領域において使用しうる人工血管並びにその製造方法に関するものである。

## 背景技術

- 10           人工血管は、血管外科領域において、血行再建の目的で使用される人工臓器である。人工血管は、生体内に永久的に植えこまれるという特性をもつために、安全性において特に厳しい基準が必要とされ、患者（患畜）の生存期間を通じて、寸法の変化（例えば、拡張）、新たな動脈瘤の発生、破裂などが起きてはならず、加えて生体親和性があり、組織適合性のある素材により構成されていることが必要
- 15           である。

- 現在の人工血管につながるものとして、今日までの40余年の間に開発され、現在市販されている医療用の人工血管には、PET製、延伸ポリテトラフルオロエチレン（EPTFE）製、生体組織由来のものなどがある。PET（商品名ダクロン）又はPTFE（テフロン）製の編物もしくは織物による人工血管、あるいはこの人工血管をコラーゲン又はゼラチンで被覆して（ヘマシールド又はゼルシール）、人工血管置換直後の織物の目からの出血を防止したもの、またはこれらの人工血管の織物の目をアルブミンで被覆して出血及び血管内面での血栓生成を防止しようとしたものなどが開発されて
- 20

いる。E P T F E（商品名ゴアテックスなど）製のものは、血栓が生じ難い利点がある。一方、生体組織由来のものとしては、イヌの動脈を界面活性剤で処理して（Brandel ら、特表昭 6 0 - 5 0 1 5 4 0 参照）結合組織管とし、同種移植を行って良好な開存性を得ている例もあるが、実験段階である。ヒトにおいて、同種の動脈、静脈を死体から採取して徐々に凍結し、保存して同種免疫を減少させて移植に用いているが、実際には拒絶反応をさけるために免疫抑制剤の使用が必須である。また、ヒト臍帯静脈を架橋剤で架橋し、その外側を極めて目の粗いダクロンの網で覆った人工血管も開発されている。

一方、医用材料として、コラーゲンが知られており、これは、生体由来及び人工の材料と組み合わせて用いられている（特開平 2 - 1 0 9 5 6 9 号、特開平 7 - 1 1 6 2 4 2 号参照）。コラーゲンは、生体親和性、組織適合性に優れ、抗原性が低く、宿主細胞の伸展、増殖を促進させる作用、止血作用を有し、さらには生体内で完全に吸収される。このコラーゲンは、各種動物から抽出して得られるもので、不溶性のコラーゲンをアルカリ又は酵素で処理したものである。しかし、抽出コラーゲンは、分子レベルではモノマー～オリゴマーの形であって、水、体液、血液などで極めて早く分解される。このため、これらのコラーゲンを医用材料として用いるためには、架橋剤、 $\gamma$ 線、紫外線、電子線、熱などで架橋して、物性を与えてから用いる必要があった。しかし、強力な架橋剤を用いることは、コラーゲンのその対生物特性を失う結果となる。その上、このようにして架橋しても、コラーゲン材料の物性、特に引き裂き強度はほ

とんど向上しない。このため、コラーゲンを他の材料と組み合わせて人工臓器として使用した場合、生体内に移植した後に縫合面の針穴が負荷に耐え切れずに拡がって、最終的には破断してしまう例のように、特定の物性を要求される製品は製造が不可能であった。コ

5 ラーゲンを、他の材料と組み合わせて構成した人工血管も、縫合した部分が生体内で長く保持されない欠点を有していた。

#### 発明の開示

医用材料として、材料が入手しやすく、生体に移植した後の拒絶

10 反応が少なく、移植後も長期に縫合を保持でき、一定期間の後には全体または一部が生体に吸収分解される人工血管が望まれている。

出願人は、物性が優れていて縫合に耐え、しかも架橋方法において化学薬品を用いず、結果としてその対生物特性が損われていないコラーゲンを開発して、これを、入手が容易で抗原性の低い生体由

15 来又は人工の材料と組み合わせて、本発明の新規な人工血管を得るに至った。

本発明は、コラーゲンの溶液を含浸させた支持用骨格材料からなるチューブの少なくとも外側、すなわちチューブの外側、又は外側及び内側に超微細線維からなるコラーゲン層、さらにその外側にコ

20 ラーゲン被覆層を設け、さらにチューブ内腔にはコラーゲンを含有するマトリックスゲル層を設けた人工血管に関するものである。本発明はまた、そのような人工血管の製造方法に関する。

本発明の人工血管には、支持用骨格材料として種々のバルク材が用いられる。それらの材料からなるチューブとしては、ヒト、ヒト

以外の動物（イヌ、ブタ、ウシなど）の動脈及び静脈、特に、臍帯静脈由来の結合組織管、スパークス・マンドリル法によるヒト皮下組織由来の結合組織管、ポリウレタン、シリコーン又はPETなどの非分解性合成高分子メッシュからなるチューブ、あるいは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリジオキサノン、ポリグリコール酸とポリ乳酸との共重合体、又はポリ乳酸と $\epsilon$ -カプロラクトンとの共重合体などの、生体内分解吸収性合成高分子のメッシュからなるチューブが用いられる。

本発明の支持用骨格材料として用いるヒト及びヒト以外の動物の動脈又は静脈からなるチューブは、これらの血管を摘出した後、プロテアーゼ阻害剤を含む滅菌水で超音波処理して洗浄し、非イオン性界面活性剤及びプロテアーゼ阻害剤を含むトリス緩衝液で処理し、付着物を手的に除去し、さらに滅菌水で洗浄し、超音波洗浄することによって精製し、生体由来の結合組織管として本発明に用いる。

例えば、ヒト臍帯静脈は、一本の動脈と二本の静脈がワルトン膠質で包まれた構造を有しているヒト臍帯から、より径の大きい静脈のみを採取して用いる。この臍帯静脈から内皮及び外膜の細胞を除去して抗原性を減じ、膠原繊維、弾性線維及び基底膜からなる結合組織管であるチューブを得る。すなわち、このチューブは、抗原性がより低く、移植時の拒絶反応の危険性も小さい。この方法により、従来分娩の後に廃棄されていたものを有効利用することができ、かつ臍帯静脈は胎児由来のものであることから細菌感染の危険性が成人（成獣）の血管を用いた場合よりも少ない。このように、人工血管材料としてヒト及びヒト以外の動物の血管由来の結合組織管を用

いた場合は、本来血管として機能していたものを抗原性を減じて血管として用いるのであるから、血管に必要なコンプライアンスに優れ、生体適合性かつ生体内分解性であり、また臍帯静脈などを用いた場合は、従来血栓が形成されやすいという理由で、人工材料ではなかなか達成されなかった細い管径の人工血管を得ることが可能である。

ここで、ヒト又はヒト以外の動物の動脈もしくは静脈由来の結合組織管における基底膜は、この本発明の人工血管を生体に移植した後に、細胞の誘導路としてレシピエントの内皮細胞が再生する土台となってその再生を促進する役割を有し、移植した血管の結合組織管はやがて分解され、生体内に吸収され、レシピエントの細胞によって置き換えられる。

本発明に用いるスパークス・マンドリル法による結合組織管のチューブとは、シリコーン、P E Tなどの人工材料の所望の直径を有する棒状物に、シリコーン、P E T、ポリウレタンなどのメッシュをかぶせたものを、ヒト（患者本人）の皮下組織内に4～8週間埋植し、その後この棒状物をその周囲に膠原線維層が形成されたカプセル状の結合組織管と共に摘出して得られたチューブである。チューブの膜厚は、所望によりメッシュ材の厚みを調節して調整できる。

本発明に用いる合成高分子からなるチューブは、P E T、ポリウレタン、シリコーンなどからなる高分子の糸をメッシュ状に編み上げたチューブである。

本発明に用いる生体分解吸収性合成高分子からなるチューブは、

ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリジオキサノン、ポリグリコール酸とポリ乳酸との共重合体、ポリ乳酸と $\epsilon$ -カプロラクトンとの共重合体などからなる高分子の糸を、メッシュ状に編み上げたチューブである。

- 5       本発明の人工血管は、上記バルク材からなる支持用骨格材料製チューブを、抽出コラーゲン溶液により含浸及び被覆処理したものである。本発明において、チューブを含浸、被覆するために用いられるコラーゲンの由来は、特に限定されず、一般に、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ネズミなどのほ乳類又は鳥類などの皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などから得られるコラーゲンを用いることができる。
- 10

本発明において用いられる抽出コラーゲンとは、これらの組織を酸、アルカリ、酵素などにより蛋白分解した後に抽出して、抗原性を減じたものである。

- チューブにコラーゲンを含浸させるには、抽出コラーゲン（I型）の塩酸溶液にチューブを浸漬し、これを乾燥することによって実施する。この抽出コラーゲンの塩酸溶液中では、コラーゲン分子はバラバラに分散した形をとっている。この処理によって、生体由来の支持用骨格材料の場合は結合組織の間にコラーゲンが入り込んだ構造が形成され、人工血管移植後の細胞の増殖が促進される。
- 15

- 20       本発明の人工血管は、第1図、第2図及び第3図に示すように上記の抽出コラーゲン含浸チューブ各1及び5の外側、又は同チューブ6の外側及び内側に、同じく抽出コラーゲン（I型）の超微細線維からなる圧縮した層2を有する。この層は、コラーゲン分子が、バラバラに分散しているのではない。分子数個が集まって超微細線



維（直径約 5 nm）を形成し、これが集まって微細線維（直径約 50 nm）を形成し、そのいくつかが集まって細線維（直径約 2  $\mu$ m）となり、この細線維の各々が交互に縦糸と横糸のように重なって直径約 6  $\mu$ m の線維を形成し、この線維が一定方向に並んでいる構造である。

5 顕微鏡下では、圧縮されたハニカム状の、多孔性不織布様に見える。この構造を有するコラーゲン層は、厚さは約 0.5 ～ 2.5 mm、好ましくは約 1 ～ 2 mm の厚さである。この超微細線維からなるコラーゲン層は、抽出コラーゲンを含浸、乾燥させた結合組織管又は合成高分子チューブの周囲に、抽出コラーゲンの塩酸溶液を凍結させた後、ただちに凍結乾燥し、これを圧縮して形成することができる。

10 本発明の人工血管は、上記の超微細線維からなるコラーゲン層 2 を有するチューブをさらに抽出コラーゲン（I 型）に含浸することにより、該超微細線維間にさらにアモルファスなコラーゲンを侵入させ、かつ、さらにその外側にも抽出コラーゲンの層 3 を形成して、超微細線維からなるコラーゲン層に特徴的な毛羽立った表面を被覆したものである。この被覆層の中では、コラーゲン分子は線維構造を形成しておらず、バラバラに分散してアモルファス状態で存在する。

15 本発明の人工血管は、コラーゲン含浸チューブの外側又は外側及び内側の超微細線維層及びその上のアモルファス層からなる 2 層のコラーゲン層を上記のようにして形成した後、全体を熱架橋して得られるものである。この人工血管は、架橋剤などの化学物質を用いずに、かつコラーゲンの対生物特性を失うことなく得られた、物性の優れたコラーゲン層を有している。このようにして得られる本発

明の超微細線維からなるコラーゲン層は、従来のコラーゲン膜にはなかった縫合に耐える強度を有しているので、本発明の人工血管を移植する際に、レシピエントの血管と手術糸で縫合した後も、その縫合をよく保持し、従来のようにコラーゲン層の針穴の部分が負荷に耐え切れずに破断するというような欠点がない。

さらに本発明の人工血管は、その支持用骨格材料からなるチューブの内腔を、コラーゲン（IV型）を含むマトリックスゲル層4で被覆し、基底膜の代替物として内皮細胞の伸展、再生を促進する機能を与えて、さらに生体内の血管に近づけたものである。前記のスパークス・マンドリル法によるチューブ及び2種類の合成高分子メッシュからなるチューブは、上記のコラーゲンの2層を形成した後、いずれもその内腔に、基底膜層のかわりに基底膜の基本的成分であるコラーゲンを含有するマトリックスゲルの層を設けて、本発明の人工血管とする。このマトリックスゲル層が、ヒト及び動物の血管の基底膜と同様の機能を果たし、人工血管を移植した場合にレシピエントの内皮細胞の再生を促進させる目的が達成される。一方、ヒト及びヒト以外の動物の血管からなるチューブの場合も、組織の迅速な伸展、再生を促す目的のため、好ましくは基底膜の表面にマトリックスゲルの被覆層を有する。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、動物の動脈又は静脈からなるチューブを支持用骨格材料として用いた場合の本発明の人工血管の断面模式図（断面を円形と仮定してある。以下同様）である（なお、各寸法については、本

発明の構造の理解を助けるために誇張してある。以下同様）。

第2図は、スパークス・マンドリル法によるヒト（患者本人）皮下組織由来の結合組織管を支持用骨格材料として用いた場合の本発明の人工血管の断面模式図である。

5 第3図は、非分解性合成高分子メッシュ又は生体内分解吸収性合成高分子メッシュからなるチューブを支持用骨格材料として用いた場合の本発明の人工血管の断面模式図である。

各符号は、

10 1：生体由来の層（基底膜成分＋弾性線維層＋膠原線維層）に抽出コラーゲンを含浸させた層、

2：抽出コラーゲンを超微細線維化させた層、

3：抽出コラーゲンのアモルファス層、

4：マトリックスゲルのコーティング層、

15 5：生体皮下埋植によって作られた膠原線維層に抽出コラーゲンを含浸させた層、及び

6：非分解性合成高分子メッシュ又は生体内分解吸収性合成高分子メッシュを抽出コラーゲンに含浸させた層を表す。

20 発明を実施するための最良の形態

本発明の人工血管は、ヒト、ヒト以外の動物（イヌ、ブタ、ウシなど）の動脈及び静脈、特に、臍帯静脈由来の結合組織管、スパークス・マンドリル法による、ヒト皮下組織由来の結合組織管、ポリウレタン、シリコーン又はPETなどの非分解性合成高分子メッ

シュからなるチューブ、あるいはポリグルコール酸、ポリ乳酸、ポリジオキサノン、ポリグリコール酸とポリ乳酸との共重合体又はポリ乳酸と $\epsilon$ -カプロラクトンとの共重合体などの生体内分解吸収性合成高分子のメッシュからなるチューブを、コラーゲンの複数の層で被覆したものである。

このような支持用骨格材料からなるチューブに、抽出コラーゲン約 0.5 ~ 3 重量%を含む 1 N 塩酸溶液 (pH = 3) を含浸させて、支持用骨格材料の中にコラーゲンを浸透させ、乾燥する。含浸時間は 12 ~ 48 時間、好ましくは 24 時間である。抽出コラーゲンの濃度は 0.5 重量%が最も好ましい。この処理によって、支持用骨格にコラーゲン分子が入り込むことにより人工血管移植後の細胞の再生が促進される。この工程を 1 ~ 5 回繰り返す。

コラーゲンを含浸させ、乾燥した支持用骨格材料からなるチューブに、ガラス又はシリコーンの棒を通して、抽出コラーゲン約 0.5 ~ 3 重量%、特に 1 重量%を含む 1 N 塩酸溶液 (pH = 3) の入った容器中に立て、その状態のまま約 6 ~ 48 時間、好ましくは 12 時間以上、特に約 24 時間、好ましくは約 -10℃ ~ -19.6℃、特に約 -20℃ で凍結させる。このとき、チューブの外側、又は外側及び内側に凍結したコラーゲン層中には、超微細線維からなるコラーゲンが形成されている。

凍結したコラーゲン溶液の層がその外側、又は外側及び内側に形成された、上記支持用骨格材料からなるチューブを常温にもどさずにただちに凍結乾燥し、水を気化させる。コラーゲン層は、超微細線維からなる層状構造を呈して不織布状となっている。このとき形

成された超微細線維のコラーゲン層の厚さが、約 0.5 ～ 2.5 cm、好ましくは約 1 ～ 2 cm になるように調整する。

このようにして得られた、超微細線維コラーゲンからなる層を設けた上記の支持用骨格材のチューブを、ガラス又はシリコン棒を通した状態のまま、プレス装置にて圧縮する。このときの圧縮条件は、圧縮比、すなわち圧縮前のコラーゲン層に対する圧縮後のコラーゲン層の厚みの比が、0.005 ～ 0.3、好ましくは 0.1 となるようにする。このようにして得られた超微細線維からなるコラーゲン層は、従来のコラーゲン膜にはなかった物性を有している。

このようにして得られたコラーゲン被覆チューブを、抽出コラーゲン約 0.5 ～ 3 重量%、特に約 2 重量%を含む 1 N 塩酸水溶液中に浸して風乾する操作を、血管壁の強度に応じて 1 ～ 20 回繰り返し、アモルファスなコラーゲンを超微細線維間に含浸させ、かつアモルファスなコラーゲン層を超微細線維層の上にもキャストニングする。

このようにして得られたチューブを架橋処理する。架橋の方法としては、 $\gamma$ 線架橋、電子線架橋、紫外線架橋、熱架橋の他、グルタルアルデヒド架橋、エポキシ架橋及び水溶性カルボジイミド架橋なども可能であるが、架橋の程度をコントロールしやすく、架橋処理に化学物質を使用せずにより生体に影響を及ぼさないため、熱架橋が好ましい。熱架橋処理は、真空下約 105 ～ 150℃で、好ましくは約 120 ～ 150℃で、約 6 ～ 48 時間、好ましくは 6 ～ 24 時間実施する。例えば 140℃で 48 時間処理した場合、最も大きい架橋密度が得られ、その架橋率は 85 ～ 90%である。架橋処理後

にガラス棒又はシリコン棒を取り去り、コラーゲンにより被覆された支持用骨格材料からなる人工血管が得られる。この際に架橋処理の温度及び時間を調節することにより、本発明の人工血管が生体内に移植された後に残存する期間を調節することができる。

5       なお、このような熱架橋は、上記の圧縮工程の前又は後に1回行い、さらにアモルファスコラーゲンをキャストリングした後にもう1回行って、合計2回の熱架橋を行ってもよい。

10       さらに本発明の人工血管は、熱架橋処理を実施した直後に、チューブの内腔をマトリックスゲルで被覆することにより、生体内の血管の基底膜と同様の機能を付与することができる。このマトリックスゲルは、レシピエントの内皮細胞が伸展、再生する土台となるコラーゲン（特にIV型、例えば30重量%）、ラミニン（例えば50～60重量%）、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（例えば2～5重量%）、エンタクティン（例えば5～10重量%）ならびにEGF（上皮増殖因子）、 $\beta$ FGF（線維芽細胞増殖因子）、NGF（神経増殖因子）、PDGF（血小板由来増殖因子）、IGF-1（インスリン様増殖因子）、TGF- $\beta$ （トランスホーミング成長因子）などを含むものであり、このゲルを10重量%水溶液として、室温で60分間、ディッピングの方法によりチューブの内腔を被覆し、乾燥する。

20       このようにして支持用骨格材料からなるチューブの外側、又は外側及び内側に形成されたコラーゲン層は、本発明の人工血管が生体内に移植された後は、一定の期間生体中に存在し、その間にレシピエントの組織が増殖して置き替わる。臍帯静脈由来のチューブの場合、最終的には、内腔面の基底膜部分を土台に内皮細胞が再生、増殖し、

全てが自己の血管組織として再構築され再生する。一般にヒト又はヒト以外の動物由来のチューブは、移植後 6 ～ 10 週間の時期に、生体内分解吸収性合成高分子メッシュの場合は 6 ～ 8 週間の時期に生体に分解吸収される。

- 5       以下に本発明の実施例を示すが、これは本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1   ヒト臍帯静脈を用いた人工血管

- 10       ヒト臍帯より臍帯静脈を摘出し、これを 1 % の TRITON X - 100 水溶液で 48 時間、室温または 40 °C で洗浄し、次いで流水で 48 時間洗浄した。得られた臍帯静脈由来の結合組織管を、1 重量 % のコラーゲン水溶液に浸漬、乾燥することを 5 回繰り返した。これを、支持棒を通した状態でコラーゲン 1 重量 % を含む 1 N 塩酸溶液中に立てたまま、- 20 °C で 24 時間凍結させた。次いでこれを凍結乾燥して厚み 10 mm の超微細繊維層を形成させた。これを  
15       50 kg で圧縮して、厚み 1 mm のチューブとした。これを、1 重量 % コラーゲン水溶液に浸漬しては乾燥する工程を 10 回繰り返した。次いでこれを 140 °C で 12 時間熱脱水架橋して、本発明の人工血管を得た。イヌ脛動脈 3 cm をこの人工血管で置換した。移植後 2 か月半後に屠殺して移植部位を顕微鏡下に観察した結果、イヌの自己  
20       血管組織と置き替わっていることが確認された。

#### 産業上の利用可能性

本発明の人工血管は、(1) 生体組織由来の材料の抗原性の低い部分のみを用いるか、又は抗原性の低い人工材料を用いているので、

拒絶反応が起こらない、(2)形成された超微細線維からなるコラーゲン層が存在するため、加圧に耐え、従来のコラーゲン膜の場合には期待できなかった手術糸による縫合も可能である、及び(3)内腔面に生体由来の基底膜部分又はその代替物が存在するので、内腔面にレシピエント由来の内皮細胞が再生する、などの利点を有する。



## 請 求 の 範 囲

1. 支持用骨格材料からなるチューブの少なくとも外側に、超微細線維からなるコラーゲン層が形成されていることを特徴とする人工血管。

2. チューブの少なくとも外側に形成された超微細線維からなるコラーゲン層のさらに外側にコラーゲン層が形成されている、請求の範囲第1項記載の人工血管。

3. チューブが、コラーゲンを含浸させたチューブである、請求の範囲第1項又は2項記載の人工血管。

4. チューブの内腔が、マトリックスゲルで被覆されている、請求の範囲第1～3項のいずれか1項記載の人工血管。

5. (1). 支持用骨格材料からなるチューブにコラーゲンを含浸させ、乾燥し、

(2). このチューブの少なくとも外側に、コラーゲン酸性溶液を凍結させた後に凍結乾燥することにより、超微細線維からなるコラーゲン層を形成し、

(3). このようにして得られたコラーゲン被覆チューブを圧縮し、

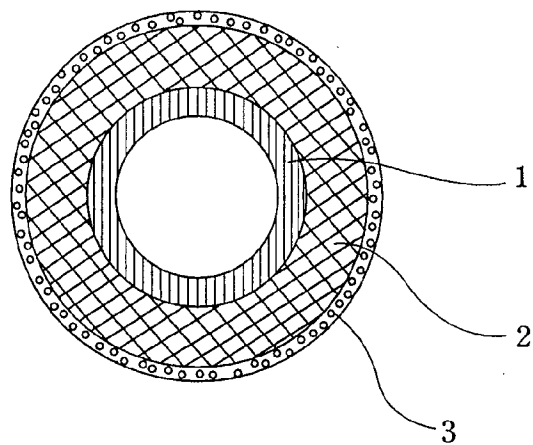
(4). (3)の工程で得られたチューブにさらにコラーゲンを含浸させ、乾燥し、

(5). (4)の工程で得られたチューブを熱架橋処理し、さらに

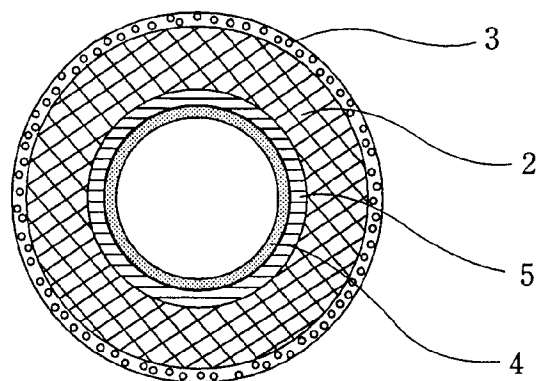
(6). チューブの内腔を、マトリックスゲルによって被覆することを特徴とする、人工血管の製造方法。

1 / 1

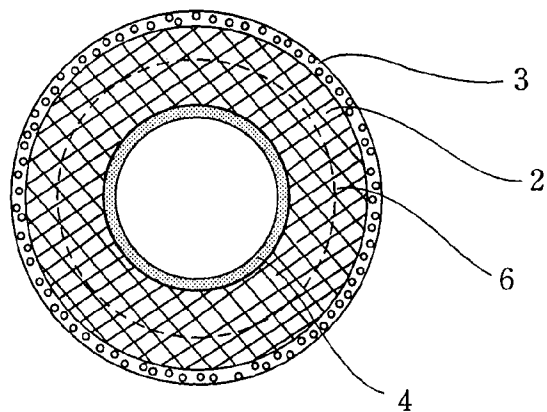
第1図



第2図



第3図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04387

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61F2/06, A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61F2/06, A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1940 - 1998
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1998
Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994 - 1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-24326, A (Terumo Corp.), January 30, 1996 (30. 01. 96), Claims; Par. Nos. 0019, 0023, 0026, 0044; Fig. 1 (Family: none)	1, 3, 4
Y	JP, 8-294530, A (Yugen Kaisha Naisemu), November 12, 1996 (12. 11. 96), Par. Nos. 0011 to 0014, 0022 & EP, 742020, A	1, 3, 4
Y	JP, 4-146763, A (Terumo Corp.), May 20, 1992 (20. 05. 92), Claims; "Industrial Field of Invention" (Family: none)	4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 10, 1998 (10. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

February 24, 1998 (24. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61F2/06, A61L27/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61F2/06, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1998年  
 日本国公開実用新案公報 1971-1998年  
 日本国登録実用新案公報 1994-1998年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-24326, A(テル株式会社), 30.1月.1996(30.01.96), 特許請求の範囲, 段落0019, 0023, 0026, 0044, 図1(ファミリー無し)	1, 3, 4
Y	JP, 8-294530, A(有限会社ナテム), 12.11月.1996(12.11.96), 段落0011-0014, 0022&EP, 742020, A	1, 3, 4
Y	JP, 4-146763, A(テル株式会社), 20.5月.1992 (20.05.92), 特許請求の範囲, 産業上の利用分野(ファミリー無し)	4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.02.98

国際調査報告の発送日

24.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大橋 賢一

印

4 C

8825

電話番号 03-3581-1101 内線 6847